Beiträge zur Synthese der Bruchstücke des Blutfarbstoffs.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der

Kgl. Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Keiner

aus Oberhof i. Thür.

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstraße Nr. 1.

1918.

Beiträge zur Synthese der Bruchstücke des Blutfarbstoffs.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der

Kgl. Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Keiner

aus Oberhof i. Thür.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstraße Nr. 1.

1918.

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem inzwischen auf dem Felde der Ehre gefallenen hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Oskar Piloty, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger und lehrreicher Leitung diese Arbeit entstand, sowie Seiner verstorbenen Exzellenz Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das mir stets erwiesene Wohlwollen meinen aufrichtigen Dank nachzurufen.

Ferner danke ich ergebenst Herrn Geheimrat Professor Dr. Richard Willstätter für das meiner Arbeit gewidmete Interesse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552312_0081

Inhaltsübersicht.

Seite

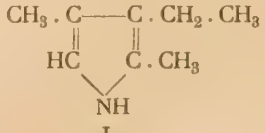
1. Einleitung 9
2. Allgemeiner Teil.
   I. Versuche zur Synthese des Hämopyrrols a.
      a) Kondensation von Aminoaceton mit Acetylbrenztraubensäureester 16
         β-Methyl-β'-acetylpyrrol-α'-carbonsäure und ihr Isomeres 17
      b) Kondensation von Aminoaceton und Acetylbrenztraubensäure 18
      c) Kondensation von Aminoaceton und Acetylbrenztraubensäureester in 1 % Lösung 19
      d) Trennung der beiden isomeren Säuren 19
      e) Darstellung des β-Methyl-β'-acetylpyrrols und seines isomeren Körpers 19
      f) Einwirkung von Hydrazin auf β-Methyl-β-acetylpyrrol . 19
      g) Versuch der Synthese des α-β'-Dimethyl-β-pyrrolaldehyds (des isomeren Körpers) 19
   II. Beiträge zu Pyrrolsynthesen aus Aminoketonen und Ketosäureestern bzw. Ketonen.
      a) Kondensation von Aminoaceton mit Oxalessigester . . 21
         1. β-Methylpyrrol-α'-β'-dicarbonestersäure . . . 21
         2. β-Methylpyrrol-α'-β'-dicarbonsäure 21
      b) Kondensation von Aminopentanon mit Oxalessigester . . 21
      c) Kondensationsversuche von Aminoketonen mit Ketonen . 21
3. Experimenteller Teil.
   I. Versuch der Synthese des Hämopyrrols a.
      a) β-Methyl-β'-acetylpyrrol-α'-carbonsäure und ihr Isomeres 22
         I. Darstellung 22
         II. Darstellung 23
         III. Darstellung 25
         Trennung der beiden isomeren Säuren 25
      b) β-Methyl-β'-acetylpyrrol und sein isomerer Körper . . 27
         Versuch der Synthese des α-β'-Dimethyl-β-pyrrolaldehyds 29
   II. Beiträge zu Pyrrolsynthesen aus Aminoketonen und Ketosäureestern bzw. Ketonen 29
      a) Kondensation von Aminoaceton und Oxalessigester . . 30
         1. β-Methylpyrrol-α'-β'-Dicarbonsäureester . . . 30
         2. β-Methylpyrrol-α'-β'-Dicarbonsäure 30
      b) Kondensation von Aminopentanon mit Oxalessigester . . 30
      c) Kondensationsversuche von Aminoketonen mit Ketonen . 31

Einleitung.

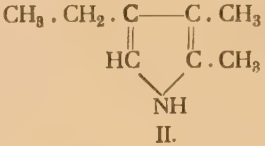
Das Hämopyrrol ist in letzter Zeit Gegenstand eingehender Untersuchungen der verschiedensten Forscher geworden. Erlangte es doch erhöhte Bedeutung durch sein Vorkommen sowohl in den Spaltungsstücken des Hämins als auch in denen des Chlorophylls, wodurch es den Beweis für den engen Zusammenhang, der zwischen Blut- und Blattfarbstoff besteht, brachte. Entdeckt wurde das Hämopyrrol von Nencki und Zaleski,[1]) die es bei der Reduktion von Hämin mit Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid in Eisessiglösung erhielten und in Form seines kristallisierten Pikrates und seiner amorphen Quecksilberverbindung analysierten. Die so gefundene empirische Zusammensetzung der neuen Base war $C_8H_{13}N$. Kurze Zeit darauf wurde das Hämopyrrol von Nencki und Marchlewski[2]) auch aus Chlorophyllderivaten dargestellt. Hinsichtlich der Konstitution des neuen Öls gingen von Anfang an die Ansichten auseinander. Die beiden erstgenannten Forscher nahmen im Hämopyrrol eine Propyl- oder Butylgruppe an, während Küster[3]) gleich an der Einheitlichkeit des neuen Öls zweifelte und die Vermutung aussprach, es enthalte wahrscheinlich Dimethyläthylpyrrol, freilich ohne zunächst dafür einen Beweis erbringen zu können. Die Analyse des Öls selbst gelang zuerst Piloty und Quitmann,[4]) die es in gröfseren Mengen bei der Reduktion des Hämatoporphyrins mit Zinn und Salzsäure erhielten. Aufserdem gelang es ihnen, mittels dieser neuen Reduktionsmethode zwei weitere Spaltungsstücke zu fassen, die Phonopyrrolcarbonsäure und die kompliziert zusammengesetzte Hämatopyrrolidincarbonsäure. Das Pilotysche Öl erwies sich identisch mit dem der früheren Autoren, wie sich aus dem gleichen Schmelzpunkt des Pikrats 108,5° ergab. Spätere Untersuchungen[5]) ergaben jedoch, dafs das Öl nicht einheitlich war; Piloty glaubte aber, dem Hauptbestandteil die Konstitution eines α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols (I) zuschreiben zu dürfen. Für diesen Körper behielt er zunächst den Namen Hämopyrrol

1) B. 43, 1002 (1901).
2) B. 34, 1687 (1901).
3) J. physiol. 55, 526; B. 40, 2017.
4) Ann. 377, 314.
5) B. 42, 4693.

bei. Das isomere Pyrrol, das er durch Kohlensäureabspaltung aus dem zweiten Spaltungsstück der Reduktion, der Phonopyrrolcarbonsäure — früher Hämopyrrolcarbonsäure genannt — erhielt, nannte er Phonopyrrol. Diesem sprach er die Konstitution eines α-β-Dimethyl-β′-äthylpyrrols zu (II.)



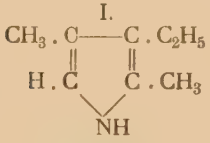
I.
Hämopyrrol.



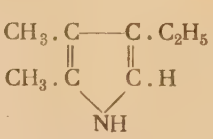
II.
Phonopyrrol.

Er konnte auch eine Anzahl Gründe aufführen,[6]) die es wahrscheinlich machten, daſs dem Hämopyrrol die Konstitution I, dem Phonopyrrol die Konstitution II zukommt.

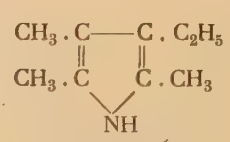
Noch bevor Piloty seine Untersuchung über den einheitlichen Charakter des Hämopyrrols weiterführen konnte, erschien eine Arbeit von Willstätter[7]) mit dem Ergebnis, daſs der bis dahin als einheitlich angesehene Teil des Hämopyrrols aus mehreren Komponenten bestehe. Durch fraktioniertes Ausfällen mit wäſsrig-ätherischer Pikrinsäure war es ihm gelungen, aus dem Rohhämopyrrol drei Pikrate zu isolieren, aus denen er die entsprechenden Basen regenerieren konnte. Zwei von diesen Basen, das sogenannte Hämopyrrol (I) und das Isohämopyrrol (II), hatten die empirische Zusammensetzung $C_8H_{13}N$. Diese beiden Basen sollten sich nur durch die Stellung des Methyls am α-Kohlenstoff unterscheiden. Der dritten kohlenstoffreicheren Base, dem sogenannten Phyllopyrrol (III) $C_9H_{15}N$, sprach der Autor die Konstitution eines α-α′-β-Trimethyl-β′-äthylpyrrols zu.



„Hämopyrrol“
Pikrat Schmpt. 109°,



Isohämopyrrol
Pikrat Schmpt. 119°,

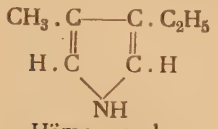


Phyllopyrrol
Pikrat Schmpt. 95°.

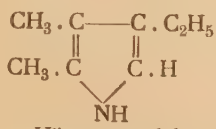
Hiermit waren jedoch die basischen Reduktionsprodukte noch nicht erschöpft, wie Piloty[8]) in einer weiteren Arbeit zeigen konnte. Er fand noch weitere drei Basen in dem Rohhämopyrrol, nämlich ein drittes Isomeres $C_8H_{13}N$, ferner ein niedersiedendes Pyrrol $C_7H_{11}N$, das kein Pikrat gab und ein bis-Pyrrol $C_{16}H_{20}N_2$, das ein zinnoberrotes Pikrat vom Schmelzpunkt 148° lieferte. Es waren nun somit bis jetzt sechs Hämopyrrole beschrieben — das von

6) Ann. 377, 314.
7) Ann. 385, 199.
8) Ann. 392, 215; B. 46, 1008.

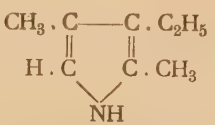
H. Fischer[9]) gefundene erwies sich durch den Schmelzpunkt seines Pikrats 120° identisch mit dem Isohämopyrrol Willstätters —, und Piloty schlug deshalb der besseren Übersicht halber eine neue Nomenklatur vor, derart, dafs der Name Hämopyrrol für das ganze Gemisch beibehalten, jede einzelne Komponente aber fortlaufend mit den Buchstaben des Alphabets bezeichnet werden sollte. Für die bis jetzt bekannten sechs Hämopyrrole stellte Piloty folgende Konstitutionen auf:



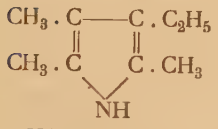
Hämopyrrol a,
gibt kein Pikrat,



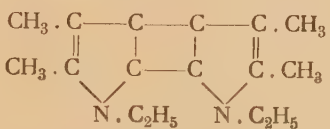
Hämopyrrol b,
Pikrat Schmpt. 122°,



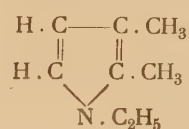
Hämopyrrol c,
Pikrat Schmpt. 137,5°,



Hämopyrrol d
Pikrat Schmpt. 95°,



bis - Hämopyrrol e,
rotes Pikrat Schmpt. 148°,



(Hypothetisches)
Hämopyrrol e.

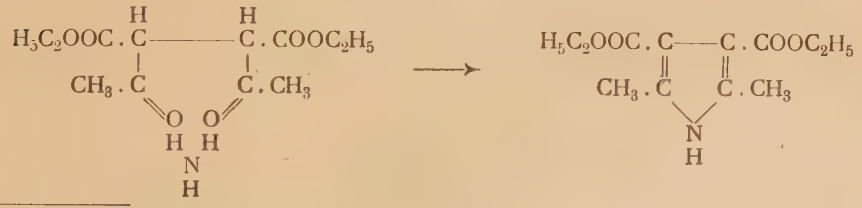
Die Konstitution des sechsten Bestandteils ist noch unentschieden. Von diesen Hämopyrrolen erwies sich nun das Hämopyrrol b und das Hämopyrrol d identisch mit Isohämopyrrol beziehungsweise Phyllopyrrol. Das sogenannte „Hämopyrrol" Willstätters, an dessen Einheitlichkeit er selbst schon gezweifelt hatte,[10]) erwies sich hingegen als ein Gemisch von Hämopyrrol b und Hämopyrrol c.

Es waren somit eine ganze Reihe Hämopyrrole beschrieben und auch Konstitutionsformeln für sie aufgestellt worden, aber nur ihre Synthese selbst konnte völlige Klarheit über ihren Bau erbringen.

Auf dem Gebiet der Pyrrolchemie überhaupt waren schon eine ganze Reihe von Synthesen durchgeführt worden.

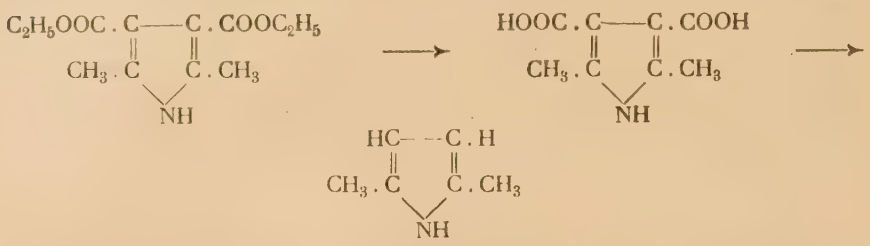
Knorr[11]) gelang es zuerst, α-α'-disubstituierte Pyrrolderivate darzustellen.

Durch Kondensation von Diacetbernsteinsäureester mit Ammoniak oder primären Aminen in neutraler oder schwach saurer Lösung erhielt er den α-α'-Dimethylpyrrol-β-β'-dicarbonsäureester:



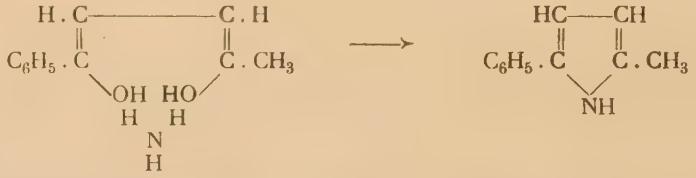
9) B. 45, 1979.
10) B. 44, 3708.
11) Ann. 236, 292; B. XVIII, 299, 1558.

Durch Verseifen mit alkoholischem Kali konnte er die entsprechende Karbonsäure darstellen, die, über ihren Schmelzpunkt erhitzt, unter Kohlensäureabspaltung das α-α′-Dimethylpyrrol lieferte.



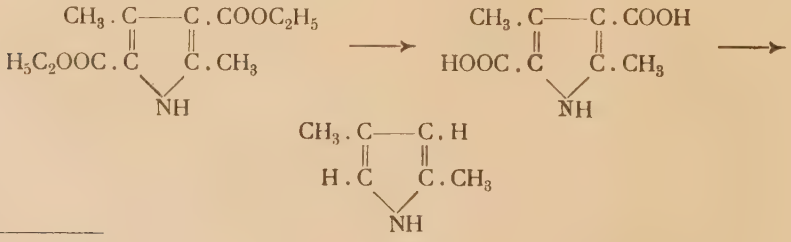
Durch Kondensation mit primären Aminen, Aminosäuren und Hydroxylamin konnte er die betreffenden am Stickstoff substituierten Derivate erhalten.

Während nun Knorr nur die Carbonsäureester der 1-4-Diketone zur Reaktion bringen konnte, gelang es Paal,[12]) aus 1-4-Diketonen selbst, durch Erhitzen derselben mit alkoholischem Ammoniak im Einschlufsrohr, die entsprechenden Pyrrole direkt darzustellen. Aus dem Acetophenonaceton erhielt er so das α-Phenyl-α′-methylpyrrol:



Diese Reaktion konnte er auch auf andere Diketone, so auf Acetonylaceton und Acetophenonacetessigester anwenden. Bei all diesen Synthesen konnten jedoch immer nur α-α′-disubstituierte Pyrrole erhalten werden.

Durch Reduktion äquivalenter Mengen von Acetessigester und Isonitrosoacetessigester gelang es nun Knorr,[13]) auch α-β′-Derivate zu erhalten; so das α-β′-Dimethylpyrrol aus dem zunächst gebildeten α-β′-Dimethylpyrrol-α′-β-dicarbonsäureester durch Verseifen und Kohlensäureabspaltung auf dem üblichen Weg.



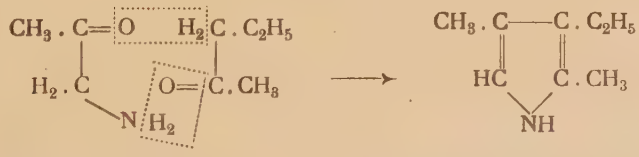
12) B. 18, 367.
13) Ann. 236, 317.

Im Jahre 1902 gelang es Knorr[14]) unter Beibehaltung der gleichen Reduktionsmethode auch Isonitrosoketone mit Ketosäureestern, β-Diketonen, β-Ketoaldehyden und Ketonen selbst zu kombinieren. Bei all diesen Reaktionen konnte die Bildung von Pyrrolderivaten mittels der Fichtenspanreaktion nachgewiesen werden, die Pyrrole aber selbst in reiner Form zu gewinnen, gelang nicht, da das bei der Reduktion entstehende Aminoaceton leicht in Dimethylpyrazin übergeht, das ähnliche Eigenschaften wie die Pyrrole selbst besitzt, und so schlecht von ihnen zu trennen ist.

Piloty und Hirsch[15]) gelang es nun, auch hier zu guten Resultaten zu kommen, wenn sie an Stelle von Isonitrosoketon Aminoketon verwandten. In alkalischer Lösung gelingt dann die Kondensation mit Ketonen, als auch mit Ketosäureestern. Die Bedingungen zu diesen Reaktionen hatte Piloty[16]) schon in seinen synthetischen Arbeiten mit Succinylobernsteinsäureester gefunden.

Durch Kondensation von Aminoketonen mit Ketonen erhielten die beiden Forscher das α-β′-Dimethylpyrrol, das α-β-β′-Trimethylpyrrol, ferner das α-β-α′-Trimethylpyrrol und das a-β-a′-β′-Tetramethylpyrrol. Die Kondensation mit Ketosäureestern gab auf gleiche Weise das β-Methylpyrrol und das α-β-Dimethylpyrrol. Von all diesen Pyrrolen hatten für Konstitutionsbeweise nur das α-β-β′-Trimethylpyrrol und das α-β-Dimethylpyrrol Interesse. Piloty und Thannhauser hatten diese Basen auch bei der Kalischmelze des Bilirubins, erstere auch bei der Kalischmelze des Hämatoporphyrins erhalten. Die Schmelzpunkte der Pikrate der analytisch gewonnenen Basen erwiesen sich nun übereinstimmend mit denen der synthetischen Produkte.

Leider gelang die Synthese des α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols, die die Konstitution des Hämopyrrols c bewiesen hätte, nicht. Alle Versuche im Sinn folgender Gleichung schlugen fehl:



Auch die Kondensation von Aminopentanon mit Methyläthylketon, die zum α-β-α′-Trimethyl-β′-äthylpyrrol — dem Phyllopyrrol Willstätters — führen mußte, gelang nicht auf diesem Weg, wie sich überhaupt den Versuchen, dreifach substituierte Pyrrole mit einer freien α-Stellung zu gewinnen, immer Schwierigkeiten entgegengestellt hatten.

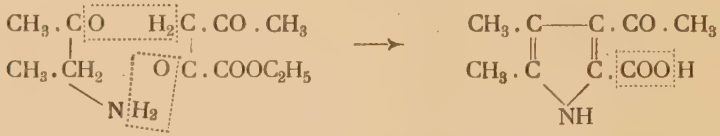
---

14) B. 35, 2998.
15) Dissertation, München 1912.
16) B. 43, 492.

Die erste Synthese eines „Hämopyrrols“ gelang Knorr[17]) und zwar kurz vor dem Erscheinen der oben erwähnten Willstätterschen Arbeit. Nach einem neuartigen Reduktionsverfahren von Wolff,[18]) das darauf beruht, daſs man das Hydrazon eines Ketons durch Erhitzen mit Natriumäthylat in den entsprechenden Kohlenwasserstoff überführt, konnte er aus dem Hydrazon des α-β′-Dimethyl-β-acetylpyrrols das α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrol gewinnen. Dieses Pyrrol, dessen Anwesenheit im Rohhämopyrrol auch H. Fischer bestätigen konnte — er nannte es Kryptopyrrol — erwies sich nun identisch mit dem Hämopyrrol c, womit dessen Konstitution einwandfrei festgestellt war.

Auch den Strukturbeweis für das Phyllopyrrol — Hämopyrrol d — konnte H. Fischer[19]) bald bringen. Nach einer neuen Alkylierungsmethode erhielt er es sowohl durch Methylierung von α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrol, als auch durch Äthylieren von α-β-a′-Trimethylpyrrol.

Auch die Konstitution des Hämopyrrols b konnte bald von Piloty und Blömer[20]) sichergestellt werden. Durch Kondensation von Aminobutanon mit Acetylbrenztraubensäureester in schwach alkalischer Lösung erhielten sie zunächst die α-β-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure, die durch Kohlensäureabspaltung in das α-β-Dimethyl-β′-acetylpyrrol übergeführt werden konnte. Die Reaktion verläuft nach folgendem Bild:



Nach der Wolffschen Methode, die, wie schon früher erwähnt, auch Knorr zur Synthese des α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols angewandt hatte, wurde nun auch diese Acetylverbindung weiterverarbeitet. Der Überführung des reinen Ketazins dieser Acetylverbindung nach dem Knorrschen Verfahren in das entsprechende Pyrrol setzten sich aber Schwierigkeiten entgegen derart, daſs bei der Temperatur, die Knorr angibt, noch keine Reduktion erfolgt, andrerseits bei höheren Temperaturen das Acetylpyrrol wohl reduziert, gleichzeitig aber auch äthyliert wird. An Stelle des zu erwartenden α-β-Dimethyl-β′-äthylpyrrols resultierte das bereits von H. Fischer durch Synthese erhaltene α-β-Dimethyl-α′-β′-diäthylpyrrol. Die gleichen Erfahrungen hatten H. Fischer[21]) und Will-

17) B. 44, 2758.
18) Ann. 394, 86.
19) B. 45, 466.
20) Dissertation, München 1913.
21) B. 44, 3313; Z. phys. 77, 185.

stätter[22]) bei ihren Wiederholungen der Knorrschen Synthese gemacht. Letzterem gelang es jedoch bald,[23]) das gleiche Pyrrol wie Knorr zu erhalten, wenn er an Stelle des reinen Ketazins das Hydrazon der Reduktion unterwarf. Piloty und Blömer wandten nun diese abgeänderte Methode Willstätters auf das α-β-Dimethyl-β′-acetylpyrrol an und erhielten so das α-β-Dimethyl-β′-äthylpyrrol, das sich durch den Schmelzpunkt seines Pikrates und seines Oxims identisch mit dem analytisch gewonnenen Hämopyrrol b erwies.

Die Synthese des Hämopyrrols a war bis jetzt noch nicht geglückt. Versuch von Piloty und Blömer waren über das Anfangsstadium der Kondensation nicht hinausgegangen.

Meine Aufgabe sollte es nun sein, durch die Synthese dieses Pyrrols auch die Konstitution des Hämopyrrols a festzulegen. Diesen Konstitutionsbeweis zu erbringen, war um so wichtiger, da der Teil des Rohhämopyrrols, in dem sich das Hämopyrrol a befindet, nicht einheitlich ist, wie Piloty[24]) in einer neueren Arbeit zeigen konnte, sondern aufser dem bis-Hämopyrrol e und dem ihm gleichenden bis-Hämopyrrol f noch eine niedriger als Hämopyrrol a siedende Base enthält von der empirischen Zusammensetzung $C_7H_{11}N$.

Dem Aufbau des Hämopyrrols a schienen sich von vornherein Schwierigkeiten entgegenzusetzen, wie ja auch Pyrrole mit zwei freien α-Stellungen bis jetzt noch nicht dargestellt worden waren.

Es gelang mir nun, Körper darzustellen, die bei weiterer Verarbeitung zum Hämopyrrol a führen mufsten; auch erwiesen sich meine Versuchsbedingungen für andere Pyrrolsynthesen günstig und führten dort zu besseren Ausbeuten und teilweise neuen Körpern.

Leider konnte ich diese Arbeiten durch meinen freiwilligen Eintritt ins Heer bei der Mobilmachung nicht ganz zu Ende führen.

---

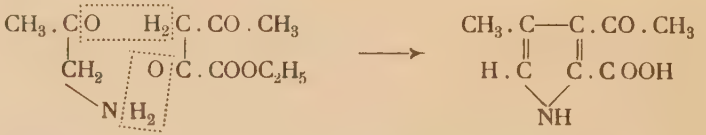
22) B. 44, 3707.
23) B. 44, 3709.
24) B. 46, 1008.

Allgemeiner Teil.

I. Versuche zur Synthese des Hämopyrrols a.

Piloty und Hirsch[25]) hatten gezeigt, dafs sich Aminoketone sowohl mit Ketonen als auch Ketosäureestern in alkalischer Lösung zu Pyrrolen kondensieren lassen. Auf gleiche Weise gelang Piloty und Wilke[26]) auch die Kondensation von Aminoketonen mit Oxalessigester. Diese Versuche konnte Blömer[27]) später auch auf den Acetylbrenztraubensäureester ausdehnen. Aus der zunächst entstehenden α-β-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-α-carbonsäure erhielt er über eine Reihe von Zwischenprodukten wie schon früher erwähnt das Hämopyrrol b. Ebenso versuchte er, durch Kondensation von Aminoaceton und Acetylbrenztraubensäureester auf ähnlichem Weg zum Hämopyrrol a zu gelangen. Es gelang ihm auch, die beiden Körper in Reaktion zu bringen, und Blömer beschreibt als Reaktionsprodukt zwei Säuren von gleicher empirischer Zusammensetzung, die sich durch ihre Schmelzpunkte und Löslichkeit in Alkohol unterschieden. Die Ausbeute war aber sehr schlecht und bei dem Versuch, aus der einen Kohlensäure abzuspalten, trat vollständige Zersetzung ein.

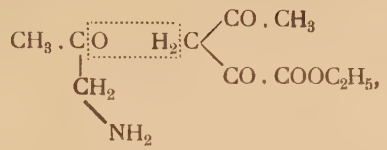
Ich wiederholte zunächst mit geringen Abweichungen die Versuche und konnte die Angaben Blömers bestätigen. Die Reaktion verläuft offenbar nach folgendem Bild:



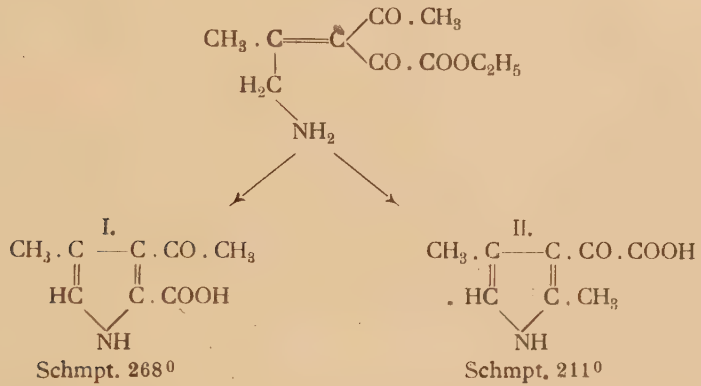
Merkwürdig ist nun bei dieser Reaktion, dafs zwei isomere Säuren gebildet werden, während bei allen anderen ähnlichen Reaktionen dies noch nicht beobachtet wurde. Das obige Formelbild gibt keine Erklärung dafür. Ich nehme deshalb an, dafs die

25) Inaugural-Dissertation P. Hirsch, München 1912.
26) B. 45, 2586.
27) Dissertation, München 1913.

beiden Körper zunächst unter Bildung eines Zwischenproduktes reagieren in dem Sinne:



daſs dann der Wasserstoff der Aminogruppe einmal mit der (1)-Keto-, das andere Mål mit der (3)-Ketogruppe unter Wasserabspaltung reagiert, wobei gleichzeitig Umlagerung eintritt:



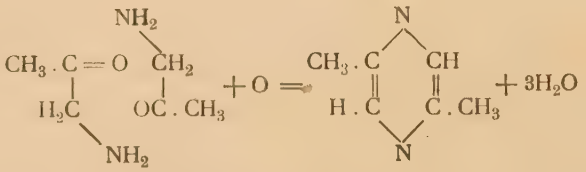
Dies würde also einerseits zur β-Methyl-β′acetylpyrrol-α′-carbonsäure(I), andrerseits zur α-β′-Dimethyl-pyrrol-β-Ketonsäure(II) führen, da bei der Reaktion gleichzeitig Verseifung eintritt. Die beiden Säuren unterscheiden sich wesentlich durch ihren Schmelzpunkt. Bei der Untersuchung, welcher von beiden Säuren die Konstitution I. oder II. zukommt, muſste mir ihr Verhalten beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Aufschluſs geben. Alle Pyrrolcarbonsäuren geben, über ihren Schmelzpunkt erhitzt, die Kohlensäure leicht ab. Nun zeigt es sich, daſs die höher schmelzende Säure, über ihren Schmelzpunkt erhitzt, sofort die Kohlensäure stürmisch abspaltet, während die nieder schmelzende erst weit über den Schmelzpunkt erhitzt werden muſs, ehe sie träge Kohlensäure abgibt. Ich gehe deshalb wohl nicht fehl, der höher schmelzenden Säure die Konstitution einer β-Methyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure zuzusprechen, während der nieder schmelzenden dann die Konstitution II. zukäme.

Die Ausbeute an diesen beiden Säuren war aber nach dem Blömerschen Verfahren so gering — etwa nur 3% —, daſs zunächst zahlreiche Versuche unternommen wurden, um günstigere Reaktionsbedingungen zu finden.

Das Verfahren von Blömer besteht darin, daſs man zu einer Lösung von Aminoketonen in Wasser die berechnete Estermenge

in alkalischer Lösung portionsweise zufügt, während gleichzeitig für eine Dauertemperatur von 40° gesorgt wird. Nach einigen Tagen hat sich dann die Säure, vermengt mit Tetramethylpyrazin abgeschieden, während ein weiterer Teil der Säure als Natriumsalz gelöst bleibt. Nach dem Filtrieren wird das Pyrazin von der Säure durch Dampfdestillation entfernt. Aus dem Filtrat wird durch Ansäuren ein weiterer Teil der Säure gewonnen.

Die Erscheinung, dafs bei diesen Kondensationen immer gröfsere Mengen substituierter Pyrazine im Sinne der Gleichung:



entstehen, und so ein grofser Teil der Aminoketone für die Reaktion verlorengeht, ferner dafs das Oxalaceton durch Alkali leicht zersetzt wird, liefs vermuten, dafs gelindere Kondensationsmittel besser zum Ziele führen würden. Eine Reihe von Versuchen, so mit Natriumacetat, Natriumbikarbonat usw., führten zu keinem besseren Resultat, auch die Kondensation mit Bariumhydroxyd oder Kalk, wie sie Wilke angewandt hatte, erwies sich als unzweckmäfsig.

Ein anderer Faktor, der die Pyrazinbildung sowohl als auch die Zersetzung des Esters beschleunigte, war die konstante Temperatur von 40°. Versuche bei Zimmertemperatur aber von dreimal so langer Reaktionsdauer führten zu doppelt so grofser Ausbeute.

Nun hatten Piloty und Wilke[28]) gefunden, dafs bei der Kondensation von Aminobutanon mit Oxalessigester der Ester zunächst zur Estersäure verseift wird. Dieser reagiert dann mit dem Aminoketon unter Bildung des entsprechenden Pyrrolderivates. Auch Blömer[29]) erhielt bei der Kondensation mit Aminopentanon erheblich bessere Ausbeuten, wenn er den Oxalessigester vorher zur Oxalessigestersäure verseifte.[30]) Ich schlug nun denselben Weg ein, indem ich das Aminoketon mit der Acetylbrenztraubensäure selbst kondensierte. Die Säure suchte ich zunächst aus dem Ester durch Verseifen in der Kälte darzustellen. Ich erhielt auch einen aus Benzol gut kristallisierenden Körper, der sich aber der Analyse nach nicht als reine Säure erwies, sondern wohl ein Gemisch aus Säure und Ester darstellt. Zur Reindarstellung der Säure verfuhr

---

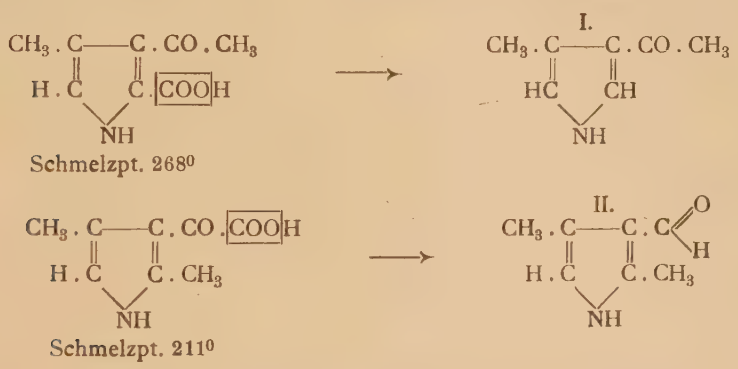
28) B. 46, 1598.
29) Dissertation A. Blömer, München 1913, Seite 33.
30) A. 246, 323.

ich deshalb nach Mumm.[31]) Durch Kondensation dieser Säure mit Aminoaceton konnte ich die Ausbeute bis auf 18% steigern.

Bei all diesen Versuchen war aber die unangenehme Nebenerscheinung der Pyrazinbildung nicht zu vermeiden. Diese verschwand erst vollständig, wenn ich die Konzentration des Alkalis stark verminderte und zuletzt nur mit ganz verdünnten, etwa 1—2 proz. Lösungen arbeitete. Bei dieser Konzentration war überhaupt keine Pyrazinbildung mehr wahrzunehmen, und die Reaktionsprodukte konnten rein ohne die schmierigen Kondensationsprodukte, die früher die Aufarbeitung so erschwerten, in einer Ausbeute bis zu 50% erhalten werden.

Die Trennung der beiden Säuren geschieht am besten durch Auskochen mit verdünntem Alkohol, in dem die nieder schmelzende Säure ziemlich leicht, die höher schmelzende kaum löslich ist.

Beide Säuren geben, über ihre Schmelzpunkte erhitzt, Kohlensäure ab. Diese Reaktion müfste einerseits zum β-Methyl-β′-acetylpyrrol I., andrerseits zum α-β′-Dimethyl-β-pyrrolaldehyd II. führen.



Das β-Methyl-β′-acetylpyrrol reagiert nun analog dem α-β-Dimethyl-β′-acetylpyrrol mit Hydrazinhydrat. Die Reduktion seines Hydrazons konnte ich leider aus den oben angeführten Gründen nicht mehr ausführen. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dafs auch dieses Hydrazon mittels der von Willstätter verbesserten Knorrschen Methode zum β-Methyl-β′-äthylpyrrol reduziert wird, wodurch die Konstitution des analytisch gewonnenen Hämopyrrols a festgestellt wäre.

Auch das Studium der anderen Komponente des α-β′-Dimethyl-β-pyrrolaldehyds konnte nicht zum Abschlufs gebracht werden.

Einen Vertreter dieser Klasse hatte bereits Knorr[32]) erhalten bei seinem Versuch, aus Formylacetonnatrium und Isonitrosobutanon zum α-β-Dimethyl-β′-acetylpyrrol zu gelangen,

---

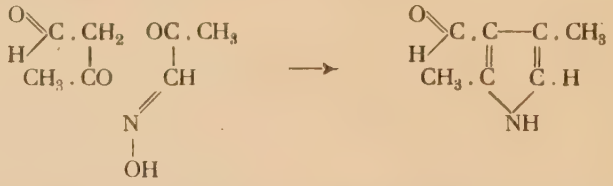
31) B. 45, 304.
32) B. 45, 2626.

das dann bei der Reduktion das Hämopyrrol b geliefert hätte.

Die beiden Körper reagierten aber bei der gemeinsamen Reduktion nicht im obigen Sinn, sondern nach folgendem Schema:

Der resultierende Körper erwies sich als ein Pyrrolaldehyd, wie durch Hydrazonbildung und Verhalten gegen ammoniakalische Silberlösung bewiesen werden konnte. Den Urtyp dieser Pyrrole, den α-Pyrrolaldehyd, hatte Bamberger[33]) zuerst dargestellt.

Um den Konstitutionsbeweis für den α-β'-Dimethyl-β-pyrrolaldehyd zu erbringen, verfuhr ich einerseits analog dem Knorrschen Verfahren, d. h. ich unterwarf Isonitrosoaceton und Formylacetonnatrium der gemeinsamen Reduktion



andrerseits versuchte ich Aminoaceton direkt mit Formylacetonnatrium zu kondensieren:

Beide Synthesen ergeben zweifellos Pyrrolprodukte, wie schon an der intensiven Fichtenspanreaktion zu erkennen war. Leider gelang es mir bis jetzt noch nicht, den Pyrrolaldehyd selbst zu fassen.

---

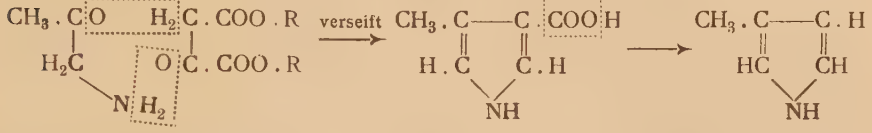
33) B. 33, 538.

II. Beiträge zu Synthesen von Pyrrolderivaten aus Aminoketonen und Ketosäureestern bzw. Ketonen.

Die günstigen Resultate, die ich durch meine Methode gefunden hatte, veranlafsten mich, dieses Verfahren auch auf andere ähnliche Synthesen auszudehnen.

Zunächst wandte ich das Verfahren auf die Kondensation von Aminoketonen mit Oxalessigester an.

Aminoaceton in alkalischer Lösung mit Oxalessigester kondensiert führt, wie Hirsch[34]) zeigte, über eine Reihe von Zwischenprodukten zum β-Methylpyrrol.

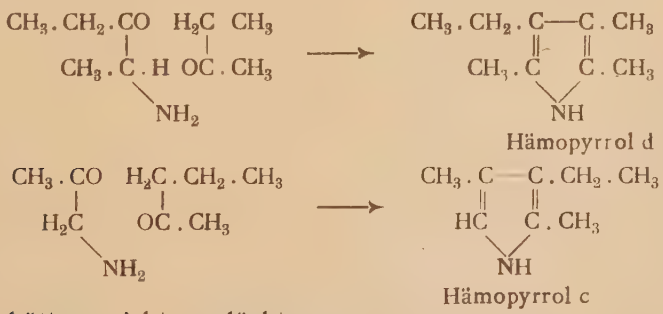


Nach meinem Verfahren konnte ich die Ausbeute auf 20% erhöhen.

Bei der Weiterverarbeitung der zunächst gebildeten β-Methylpyrrol-α′-β′-dicarbonestersäure gelang es mir, auch die β-Methylpyrrol-α′-β′-dicarbonsäure zu fassen, während Hirsch eine Monocarbonsäure erhielt, da bei der Verseifung gleichzeitig eine Carboxylgruppe abgespalten wurde.

Weniger günstig verliefen die Versuche mit Aminobutanon. Die Kondensation mit Aminopentanon hingegen erfolgt sofort unter guter Ausbeute an Estersäure.

Ebenso versuchte ich die Kondensation von Aminoketonen mit Ketonen nach meinem Verfahren durchzuführen. Hirsch[35]) waren die Synthesen, die aus diesen Komponenten zu den Hämopyrrolen c und d nach dem Schema



geführt hätten, nicht geglückt.

Trotz der sehr veränderten Versuchsbedingungen gelang es mir aber auch nicht, eines dieser Pyrrole zu gewinnen.

---

34) Dissertation, München 1912.
35) Dissertation P. Hirsch, München 1912. Seite 32 u. 40.

Experimenteller Teil.

I. Versuch der Synthese des Hämopyrrols a.

a) β-Methyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure.

1. Darstellung.

Nach einigen Abänderungen des Blömerschen Verfahrens verfuhr ich wie folgt:

$^1/_{10}$ Mol Acetylbrenztraubensäureester in etwa 50 ccm 10 proz. Natronlauge gelöst, wird zu einer Lösung von $^1/_{10}$ Mol Aminoaceton in 10 ccm Wasser gegeben und das Reaktionsprodukt in verschlossener Flasche bei 40° etwa 8 Tage stehen gelassen. Es ist immer darauf zu achten, dafs die Flüssigkeit dauernd alkalisch reagiert. Die Flüssigkeit färbt sich im ersten Moment der Reaktion indigblau, später nimmt sie eine rotbraune Färbung an, während sich gleichzeitig braungefärbte Kristallmassen an den Rändern abzusetzen beginnen. Diese bestehen teils aus der gesuchten Säure, teils aus Dimethylpyrazin. Ein weiterer Teil der Säure befindet sich als Natriumsalz in der Lösung. Nach Beendigung der Reaktion wird filtriert und der Filtrierrückstand mittels Dampf vom Pyrazin befreit. Der Kolbenrückstand wird zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert und erscheint dann in hellbraunen prismatischen Tafeln vom Schmelzpunkt 268°.

Das Filtrat des Kondensationsproduktes wurde vorsichtig angesäuert und die ausgefallene hellbraun gefärbte Carbonsäure aus Alkohol umkristallisiert. Sie erscheint dann in prismatischen Stäbchen vom Schmelzpunkt 211°.

Beim Umkristallisieren dieser Substanz zeigte es sich, dafs ein Teil der Säure sich nicht in Alkohol löste. Er wurde abfiltriert und für sich nochmal aus viel absolutem Alkohol umgefällt. Er zeigte dann den Schmelzpunkt 268°.

Blömer hatte für die leichter lösliche den Schmelzpunkt 200°, für die schwerer lösliche den Schmelzpunkt 252 bis 254° gefunden.

Nach diesem Verfahren fand sich also der größte Teil der höher schmelzenden Carbonsäure in dem festen Kondensations-

produkt, die nieder schmelzende und der Rest der ersteren hingegen als Natriumsalz in der Lösung vor.

Wie schon oben erwähnt, war die Ausbeute an Carbonsäuren nach dieser Methode aber sehr schlecht und konnte auch nicht durch Anwendung gelinderer Kondensationsmittel gesteigert werden.

Erheblich bessere Resultate konnte ich erzielen, wenn ich die Acetylbrenztraubensäureester zur Acetylbrenztraubensäure verseifte und diese dann mit Aminoaceton kondensierte.

2. Darstellung.

Da mir gröfsere Mengen Acetylbrenztraubensäureester zur Verfügung standen, versuchte ich durch Verseifen desselben die Säure selbst zu erhalten:

Zu einer Lösung von 1,9 g KOH in 100 ccm Wasser gibt man unter ständigem Schütteln allmählich 5,3 g des Esters, bis völlige Lösung eingetreten ist. Dann läfst man etwa zwölf Stunden im Eisschrank stehen und säuert vorsichtig an. Durch wiederholtes Ausäthern kann der Flüssigkeit die gesamte Acetylbrenztraubensäure entzogen werden. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers im Vakuum hinterbleibt sie als schwach gelb gefärbtes Öl, das bald kristallinisch erstarrt. Zur Reinigung aus Benzol umgefällt, schmilzt sie unscharf zwischen 80 und 90°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol umgefällt und im Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Analyse zeigt jedoch, dafs hier nicht die reine Säure, sondern höchst wahrscheinlich ein Gemisch aus Säure und Ester von wechselnder Zusammensetzung vorliegt. Die Zahlen stimmen etwa auf 3 Mol. Ester und 1 Mol. Säure.

0,3261 g Subst.: 0,6183 g CO_2, 0,1576 g H_2O.

$C_{26}H_{36}O_{16}$:

Ber.: C 51,62%, H 5,96%.
Gef.: C 51,71%, H 5,40%.

Dieser Körper und die reine Säure, die ich nach Mumm[36]) aus dem Natriumsalz des Esters darstellte, ergaben bei der Kondensation mit Aminoaceton erheblich bessere Ausbeuten.

Die Kondensation mit der Acetylbrenztraubensäure wurde in verschiedenen Konzentrationen durchgeführt, die auch zu verschiedenen Resultaten führten.

a) Kondensation in ca. 5% Lösung.

Zu einer Lösung von 1,1 g NaOH in 75 ccm Wasser gibt man zunächst 1,1 g Aminoaceton, hierauf 1,3 g Acetylbrenztraubensäure.

---

36) B. 45, 3010.

Die Lösung färbt sich sofort schön rot. Wenn eine Probe der Lösung noch schwach sauer reagiert, muſs durch vorsichtiges Zusetzen von ganz verdünnter NaOH dafür gesorgt werden, daſs sie dauernd alkalisch reagiert. Die Kondensation führt man am besten in Standflaschen bei einer Temperatur von 40° aus. Der Verlauf der Reaktion wurde täglich geprüft und ist in untenstehender Tabelle angegeben.

Tag	Farbe	Verhalten einer Probe beim Ansäuern	Reaktion
1.	rot	negativ	alkalisch
2.	rotbraun	„	„
3.	dunkelbraun	„	„
4.	„	„	„
5.	„	positiv nach einiger Zeit beim Abkühlen und Kratzen	„
6.	„	„	„
7.	„	positiv	„
8.	„	nach dem Einengen sofort positiv	„

Nach achttägigem Stehen wird auf etwa 20 ccm eingeengt und in der Kälte vorsichtig angesäuert. Die Säure fällt dann als hellbrauner Körper aus und schmilzt nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 268°. Ausbeute: 0,35 g = 20%, bezogen auf Aminoaceton.

Bei dieser Konzentration konnte also nur das Entstehen der höher schmelzenden Säure beobachtet werden.

b) Kondensation in ca. 18% Lösung.

1,6 g Aminoaceton werden in verdünnter Kalilauge (1,8 g KOH in 30 ccm Wasser) gelöst und 2,1 g Acetylbrenztraubensäure zugefügt. Die Reaktion verläuft äuſserlich wie die oben angegebene. Proben, die während der Versuchsdauer entnommen wurden, gaben beim Ansäuern sofort positives Ergebnis. Schon nach vier Tagen schien die Reaktion beendigt. Die Carbonsäure wurde auf dem üblichen Weg isoliert. Es zeigte sich aber, daſs hier nicht wie bei der oben erwähnten Konzentration die höher schmelzende Säure entstanden war, sondern nur die nieder schmelzende vom Schmelzpunkt 211°. Ausbeute: 1,2 g = 50% der Theorie. Bei Darstellungen im gröſseren Maſsstab verringerte sich die Ausbeute auf 35%.

Trotz der günstigen Ausbeute, die ich durch dieses Verfahren mit der Acetylbrenztraubensäure erhielt, setzte ich meine Untersuchungen über die Reaktion mit dem Ester selbst fort und konnte auch hier bald zu günstigen Resultaten kommen, wenn ich in ganz verdünnten Lösungen arbeitete.

3. Darstellung.

Von den vielen in dieser Richtung angestellten Versuchen seien nur zwei angeführt, die zeigen, dafs auch bei dieser Kondensation je nach der Konzentration der Reaktionslösung verschiedene Säuren entstehen.

a) Versuch in 10% Lösung.

Zu einer Lösung von 2,8 g Aminoacetonchlorhydrat in 100 ccm 3% Natronlauge gibt man 4,8 g Acetylbrenztraubensäureester und schüttelt solange, bis sich der Ester vollständig gelöst hat. Man läfst nun etwa fünf Tage bei Zimmertemperatur stehen. Beim Weiterverarbeiten auf dem üblichen Weg zeigt es sich, dafs sich hier nur Carbonsäure vom Schmelzpunkt 268° gebildet hat. Ausbeute: 0,35 g = 9% der Theorie.

b) Versuch in 1% Lösung.

Man löst 2,8 g Aminoacetonchlorhydrat in 900 ccm ganz verdünnter Natronlauge (2,9 g in 900 ccm) und fügt dann 4,8 g Acetylbrenztraubensäure zu. Im übrigen verfährt man wie oben.

Bei dieser Konzentration konnte nur die Carbonsäure vom Schmelzpunkt 211° gewonnen werden. Es erwies sich als günstig, die Reaktionsdauer auf zehn Tage auszudehnen und für eine Dauertemperatur von 40° zu sorgen. Die Ausbeute konnte so auf 66% gebracht werden. Eine Pyrazinbildung konnte hier überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Zur Darstellung der Säure im gröfseren Mafsstab wurde deshalb nach diesem Verfahren gearbeitet. Es wurden immer gleichzeitig mehrere Flaschen angesetzt. Sobald der Inhalt der Flaschen neutral reagiert, mufs durch vorsichtigen Zusatz verdünnter Natronlauge die alkalische Reaktion wieder hergestellt werden. Dies ist bei der vierzehntägigen Reaktionsdauer etwa zwei- bis dreimal notwendig. Aus 15 angesetzten Flaschen konnte ich 21,7 g Säure und aus der Mutterlauge nochmals 3,5 g gewinnen.

Beim Umkristallisieren aus Alkohol zeigte es sich nun, dafs sich auch hier beide Säuren gebildet haben. Es scheint dies wohl der längeren Reaktionsdauer zuzuschreiben zu sein.

Die Trennung des Rohsäuregemisches beruht, wie schon oben erwähnt, auf der verschiedenen Löslichkeit der beiden Säuren in Alkohol.

Ihre Trennung sei hier angeführt:

Trennung des Rohsäuregemisches.

Zur Trennung der Säuren wurde das Gemisch in zwei Teilen behandelt.

A. 9 g der Rohsäuren wurden in 200 ccm ca. 80% Alkohol eingetragen und zehn Minuten am Rückflufskühler gekocht, dann

wird rasch durch ein heifses Filter in ein vorgewärmtes Kölbchen filtriert und in Eis erkalten lassen.

Ausbeute: 3,5 g; Schmelzpunkt: 211°.

Der Filterrückstand wird nochmals mit 150 ccm Alkohol der gleichen Behandlung unterworfen.

Ausbeute: 1,2 g; Schmelzpunkt: 211°.

Die auf dem Filter nun zurückbleibende höher schmelzende Säure (2 g) wurde aus 50 ccm absolutem Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g; Schmelzpunkt: 268°.

B. 12 g des Rohsäuregemisches wurden mit 225 ccm Alkohol wie oben behandelt:

Ausbeute: 3,25 g; Schmelzpunkt: 211°.

Ein weiterer Auszug mit 110 ccm Alkohol ergab:

2,0 g; Schmelzpunkt: 211 °.

Der Filterrückstand, mit nochmals 50 ccm Alkohol behandelt, ergab noch:

0,35 g; Schmelzpunkt: 211°.

Die höher schmelzende Carbonsäure, die zuletzt auf dem Filter zurückblieb, wurde aus 50 ccm absolutem Alkohol umkristallisiert:

Ausbeute: 1,7 g; Schmelzpunkt: 268°.

Die eingeengten Mutterlaugen der nieder schmelzenden Säure ergaben nochmals: 2,0 g; Schmelzpunkt: 211°, die der höher schmelzenden: 0,15 g; Schmelzpunkt: 268°.

Die 3,5 g Rohsäure, die durch Einengen der Mutterlauge des Rohsäuregemisches noch erhalten wurden, ergaben, aus 100 ccm absolutem Alkohol umgefällt:

0,4 g; Schmelzpunkt: 268°

und nach dem Verdünnen mit Wasser und Einengen:

0,35 g; Schmelzpunkt: 211°.

Die Gesamtausbeute aus dem Säuregemisch von 25 g ergab also:

13,45 g, Schmelzpunkt 211°, und 3,75 g, Schmelzpunkt 268°.

Nach nochmaligem Umfällen aus 96% bzw. absolutem Alkohol wurden erhalten:

11 g, Schmelzpunkt 211°, und 3,15 g, Schmelzpunkt 268°.

Da die beiden Carbonsäuren trotz häufigen Umkristallisierens aus Alkohol immer noch braun gefärbt waren, wurde jede für sich in wenig verdünnter Natronlauge gelöst, durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und nach öfterem Filtrieren durch vorsichtiges An-

säuren wieder ausgefällt. Nach nochmaligem Umfällen aus Alkohol erscheint dann die Carbonsäure vom Schmelzpunkt 268° in farblosen prismatischen Tafeln. Sie ist in Wasser, Äther, Chloroform und Essigäther unlöslich, sehr schwer löslich in 96% Alkohol, leichter in absolutem, aus dem sie am besten umkristallisiert wird; spielend löslich in Natronlauge.

Die nieder schmelzende Carbonsäure kristallisiert in prismatischen Stäbchen vom Schmelzpunkt 211°. Gegenüber den gewöhnlichen Lösungsmitteln verhält sie sich wie die höher schmelzende Säure, in 96% Alkohol ist sie aber bedeutend löslicher, desgleichen in viel kochendem Wasser, aus dem sie auch für die Analyse umkristallisiert wurde.

Analyse der Carbonsäure vom Schmelzpunkt 211°:

0,1676 g Subst.: 0,3548 CO_2, 0,0815 H_2O.
0,1086 g Subst.: 8,2 ccm N (17°, 721 mm).

$C_8H_9NO_3$:

Ber.: C 57,54%, H 5,39%, N 8,38%.
Gef.: C 57,68%, H 5,44%, N 8,43%.

Die Stickstoffanalyse der Carbonsäure 268° ergab:

0,2106 g Subst.: 16,2 ccm N (17°, 717 mm).

$C_8H_9NO_3$:

Ber.: N 8,38%.
Gef.: N 8,55%.

b) β-Methyl-β′-acetylpyrrol und sein Isomeres.

A. Kohlensäureabspaltung aus der Carbonsäure 211°.

Die Carbonsäure wurde in Pillen zu 0,5 g gedrückt und in einem Kölbchen unter Kohlensäure im Metallbad auf 230° gehalten. Die Kohlensäure wird verhältnismäfsig träge abgegeben und die Acetylverbindung sublimiert an den Hals des Kölbchens. Gleichzeitig tritt starke Verkohlung ein. Die Acetylverbindung wird in wenig Essigäther gelöst und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt, wodurch sie allmählich ausgefällt wird.

Da die Ausbeute infolge der starken Verkohlung jedoch sehr gering war, versuchte ich die Kohlensäureabspaltung durch Destillation mit $Ca(OH)_2$ unter gleichzeitigem Überleiten von feuchtem Wasserstoff. In der gekühlten Vorlage scheidet sich dann ein rot gefärbtes Öl ab, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte. Nach der Aufnahme mit Äther wurde getrocknet und der Äther verjagt. Wegen der geringen Menge konnte das Öl selbst nicht destilliert werden. Es gibt eine leuchtende Fichtenspanreaktion und mit Quecksilberchlorid einen amorphen Niederschlag, jedoch kein Pikrat. Es scheint, dafs bei dieser Reaktion die Acetylgruppe abgespalten

wird und das β-Methylpyrrol destilliert, worauf auch die obigen Eigenschaften schliefsen lassen.

Da auch dieser Weg nicht zum Ziele führte, änderte ich das frühere Verfahren dahin ab, dafs ich die Säure im Vakuum erhitzte, so dafs die gebildete Acetylverbindung sofort in die Vorlage destilliert.

Es erweist sich als zweckmäfsig, die Carbonsäure rasch auf 250° zu erhitzen, wodurch die Kohlensäure im Vakuum rasch abgegeben wird und die Acetylverbindung schnell als gelbrot gefärbtes Öl bei 250 bis 260° (14 mm Vakuum) übergeht und in der gekühlten Vorlage sofort erstarrt. Die Ausbeute ist 40% der Theorie. Zum Reinigen wird die Acetylverbindung mit einem Spatel aus der Vorlage gelöst, auf Ton von etwas beigemengtem Öl abgepreſst und aus wenig Wasser mit etwas Tierkohle umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 116—117°.

Sie ist in Wasser, Alkohol, Äther und Essigäther leicht löslich, schwieriger in Petroläther.

Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umgefällt und im Exsikkator getrocknet.

Die Stickstoffanalyse ergab auf C_7H_9ON stimmende Werte.

0,0801 g Subst.: 8,4 ccm N (19°, 719 mm).

C_7H_9ON:

Ber.: N 11,39%.
Gef.: N 11,60%.

2. Kohlensäureabspaltung aus der Carbonsäure 268°.

Die Kohlensäureabspaltung gelingt auf die gleiche Art, wenn man die Carbonsäure auf 290° hält. Die Acetylverbindung geht dann leicht — viel rascher als die der nieder schmelzenden Säure — in die Vorlage über, weshalb diese gut gekühlt werden mufs.

Nach dem Abpressen auf Ton wird sie durch Umkristallisieren aus Wasser mit etwas Tierkohle rein gewonnen.

Schmelzpunkt: 85,5°; Ausbeute: 50%.

Gegen die gewöhnlichen Lösungsmittel verhält sie sich wie die aus der nieder schmelzenden Carbonsäure gewonnene.

Die Stickstoffanalyse ergab:

0,1560 g Subst.: 16,6 ccm N (21°, 714 mm).

C_7H_9ON:

Ber.: N 11,39%.
Gef.: N 11,59%.

Wie ich schon im theoretischen Teil erwähnte, glaubte ich diesem Körper die Konstitution eines β-Methyl-β′-acetylpyrrols zuschreiben zu dürfen. Es mufste also durch Reduktion in das β-Methyl-β′-äthylpyrrol überzuführen sein.

Einwirkung von Hydrazin auf das β-Methyl-β′-acetylpyrrol.

Wenn man ein Mol β-Methyl-β′-acetylpyrrol mit überschüssigem Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad erhitzt, so bildet sich bald ein gelbes Öl, das sich bei längerem Erhitzen mit Kristallen durchsetzt. Jedenfalls liegt hier das Ketazin des β-Methyl-β′-acetylpyrrols vor.

Leider konnte ich aus den oben angegebenen Gründen die Reduktion zum β-Methyl-β′-äthylpyrrol nicht ganz zu Ende führen. Zweifellos gelingt sie aber nach dem Knorrschen Verfahren, womit dann die Konstitution des Hämopyrrols a auch bewiesen wäre.

Versuch der Synthese des α-β′-Dimethyl-β-pyrrolaldehyds.

Wie schon im theoretischen Teil erwähnt, glaubte ich der einen der beiden isomeren Carbonsäuren die Konstitution einer α-β′-Dimethylpyrrol-β-Ketonsäure zuschreiben zu dürfen und führte auch einen Grund an, der es wahrscheinlich machte, dafs diese Konstitution der nieder schmelzenden Carbonsäure zukäme.

Die Kohlensäureabspaltung aus dieser Carbonsäure müfste also zum α-β′-Dimethyl-β-pyrrolaldehyd führen.

Um zu prüfen, ob der von mir erhaltene Körper identisch mit einem solchen Aldehyd ist, versuchte ich, denselben auch auf einem anderen Weg, den Knorr[37]) für eine ähnliche Synthese angab, darzustellen.

8,7 g Isonitrosoaceton werden mit 10,8 g Formylacetonnatrium in der zwanzigfachen Menge Alkohol gelöst und unter Turbinieren und Einleiten von Wasserstoff allmählich mit 500 g 2% Natriumamalgam versetzt. Die Temperatur ist auf 65° zu halten. Hierauf wird vom Quecksilber abgetrennt, bei 46° im Vakuum zur Trockne verdampft, mit Wasser aufgenommen und der Dampfdestillation unterworfen. Das Destillat wird mit Ammonsulfat gesättigt und öfters ausgeäthert. Nach Verjagen des Äthers hinterbleibt ein mit Kristallen durchsetztes Öl, das die Fichtenspanreaktion gab, aber infolge der geringen Menge noch nicht destilliert und näher identifiziert werden konnte.

Auch Versuche, bei denen ich an Stelle vom Isonitrosoaceton vom Aminoaceton ausging, führten noch nicht zum gewünschten Resultat.

II. Beiträge zu Synthesen von Pyrrolderivaten aus Aminoketonen und Ketosäureestern bzw. Ketonen.

Die günstigen Resultate, die ich bei der Kondensation von Aminoaceton mit Acetylbrenztraubensäureester erhalten hatte, veranlafsten mich, dies Verfahren auch auf andere Synthesen anzu-

37) B. 45, 2626.

wenden. Günstige Ergebnisse erhielt ich bei der Kondensation von Aminoaceton bzw. Aminopentanon mit Oxalessigester.

a) Kondensation von Aminoaceton und Oxalessigester.

1. β-Methylpyrrol-α'-β'-dicarbonsäureester.

Zu einer Lösung von 2,8 g Aminoaceton in 4,1 g NaOH, gelöst in 1000 ccm Wasser, fügt man 4,7 g Oxalessigester und läfst fünf Tage bei 40° stehen. Hierauf wird in der Kälte angesäuert und die ausfallende Estersäure — eine teilweise Verseifung des zunächst wohl entstehenden Dicarbonsäureesters geht mit der Pyrrolbildung Hand in Hand — abfiltriert. Aus Alkohol umkristallisiert, besitzt sie den Schmelzpunkt 195° (Hirsch 196°).

Ausbeute aus zehn Versuchsflaschen: 9 g = 20% der Theorie.

2. β-Methylpyrrol-α'-β'-dicarbonsäure.

Die Estersäure wird durch zwölfstündiges Kochen mit überschüssiger 20% Kalilauge verseift. Nach dem Verdünnen mit Wasser und Ansäuren in der Kälte erstarrt die ganze Flüssigkeit zu einem kristallinischen Brei, der Dicarbonsäure, von der abgetrennt wurde. Dem Filtrat kann man nach dem Übersättigen mit Ammonsulfat durch Ausäthern noch weitere Mengen Säure entziehen. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erscheint sie in langen flachen, an beiden Seiten abgerundeten Nadeln vom Schmelzpunkt 222,5°. Ausbeute: 40%.

Zur Analyse wurde sie nochmals aus Wasser umgefällt und im Schwefelsäureexsikkator getrocknet.

Die Stickstoffanalyse ergab:

0,1553 g Subst.: 12,1 ccm N (19,5°, 713 mm).

$C_7H_7NO_4$:

Ber.: N 8,28%.
Gef.: N 8,51%.

Auch diese Säure ergab beim Erhitzen über den Schmelzpunkt β-Methylpyrrol.

b) Kondensation von Aminopentanon mit Oxalessigester.

Zu einer Lösung von 3,4 g Aminopentanon in 4,2 g KOH in 1000 ccm Wasser gibt man 4,7 g Oxalessigester. Die Reaktion beginnt sofort, wie man aus einer Probe beim Ansäuern ersehen kann. Man läfst nun zehn Tage stehen und säuert dann vorsichtig an. Der Ester fällt sofort in dicken, voluminösen, weifsen Flocken aus. Nach dem Absetzen wird die darüberstehende Flüssigkeit abgehoben und vom letzten Rest filtriert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt sie bei 168° (ohne Kohlensäureent-

wicklung). Ausbeute aus 15 Flaschen: 9 g. Während die Kondensation von Aminoketonen mit Ketosäureestern glatt verlief und gute Ausbeuten ergab, zeigte es sich, dafs die Kondensation mit den Ketonen selbst auf grofse Schwierigkeiten stiefs, wie auch schon Hirsch in Erfahrung gebracht hatte.

Während Aminoketone und Ketosäureester sofort in Reaktion treten, scheint die Reaktionsdauer mit Ketonen sehr lange Zeit zu beanspruchen. Dafs überhaupt Reaktion eintritt, konnte bei der einen der Kondensationen am Verschwinden des Ketongeruchs — etwa vom siebenten Tag ab — festgestellt werden, während bei der anderen Kondensation, die aus Aminoaceton und Methylpropylketon direkt zum Hämopyrrol c geführt hätte, selbst nach vierzehntägigem Stehen der Ketongeruch noch sehr deutlich wahrnehmbar war.

Es seien hier noch kurz die Konzentration sowie die Beobachtungen über den Verlauf der Reaktion während der ersten vierzehntägigen Versuchsdauer angegeben.

1. Kondensationsversuch von Aminoaceton mit Methylpropylketon.

Zu einer Lösung von 4 g NaOH in 180 ccm Wasser fügt man 5,5 g Aminoacetonchlorhydrat und überschichtet sodann mit 4,3 g Methylpropylketon. Durch andauerndes Schütteln auf der Schüttelmaschine wurden die beiden Flüssigkeitsschichten — das Keton schwamm oben auf der Flüssigkeit — in innige Berührung gebracht und dann bei 40° ruhig stehen gelassen.

Die täglichen Untersuchungen des Reaktionsgemisches ergaben Folgendes:

Die Reaktionsflüssigkeit, die zunächst gelbbraun gefärbt ist, geht etwa bis zum dritten Tag in rot über und reagiert dauernd alkalisch. Der Ketongeruch kann täglich wahrgenommen werden. Vom zweiten Tage ab schied sich das Keton teilweise aus der Flüssigkeit wieder aus. Die Pyrrolbildung konnte durch Fichtenspanreaktion nachgewiesen werden, doch schien die Kondensationsdauer noch zu kurz, um gröfsere Mengen isolieren zu können.

2. Kondensationsversuch von Aminopentanon mit Methyläthylketon.

6,8 g Aminopentanon werden zu einer Lösung von 4 g NaOH in 180 ccm Wasser gefügt, bis zur vollständigen Lösung geschüttelt und dann mit 3,6 g Methyläthylketon überschichtet. Durch fortwährendes Schütteln löst sich das Keton bald ganz in der Flüssigkeit. Man läfst dann ruhig bei 40° stehen. Der Ketongeruch verschwindet etwa vom siebenten Tag ab vollständig, ein Zeichen, dafs Reaktion eingetreten ist, wie auch durch die Fichtenspanreaktion nachgewiesen werden konnte.

Eine Weiterbeobachtung und Weiterverarbeitung auch dieser Synthesen konnte durch meinen Eintritt ins Heer im August 1914 nicht mehr durchgeführt werden.

Lebenslauf.

Ich, Erich Keiner, wurde am 13. August 1891 zu Oberhof in Thüringen als Sohn des Postsekretärs Robert Keiner und seiner Ehefrau Anna, geb. Lux, geboren. Nach vierjährigem Besuch der Dorfschule besuchte ich zunächst die Realschule in Ohrdruf, später die Oberrealschule in Schmalkalden, die ich Ostern 1910 absolvierte.

Vom S.-S. 1910 an studierte ich in München zunächst Mathematik und Naturwissenschaften, wandte mich im 3. Semester ganz der Chemie zu und bestand im W.-S. 1912/13 das Verbandsexamen, ein Jahr später das Doktorandum. Im S.-S. 1913 begann ich meine Doktorarbeit, an der ich bis zu meinem freiwilligen Eintritt ins Heer im August 1914 arbeitete. Während meiner Studienzeit war ich zwei Jahre als Saal- bzw. Vorlesungsassistent bei Herrn Professor Dr. O. Piloty tätig.

Während des Krieges nahm ich im Jahre 1914 am Feldzug gegen Frankreich teil, im zweiten Kriegsjahr an den Karpathenkämpfen und der Befreiung der Bukowina. Im Herbst 1917 machte ich einen Teil des italienischen Feldzugs mit. An Malaria erkrankt, war ich kurze Zeit im Heimatlazarett. Seit Januar 1918 wieder im Westen, nahm ich bis jetzt an den Stellungskämpfen in Lothringen und an der grofsen Schlacht in Frankreich teil, zuletzt bei Noyon, von wo aus ich meinen Urlaub zwecks Ablegung meines Doktorexamens erhielt.